

· 基础研究 ·

血必净对高原绵羊多器官功能障碍综合征的治疗效果

牛廷献¹, 罗晓红^{2*}, 万东君³, 王春雨², 冯小明¹, 陆璐¹, 王红义¹

(兰州军区兰州总医院: ¹动物实验科, ²内分泌科, ³干部病房, 兰州 730050)

【摘要】目的 探讨血必净(XBJ)对内毒素(LPS)致绵羊高原多器官功能障碍综合征(H-MODS)的治疗作用。**方法** 将18只绵羊随机分为对照组(A组)、模型组(B组)和XBJ组(C组), 每组6只。B组和C组绵羊均静脉泵入LPS(6μg/kg)建立H-MODS模型, A组以等剂量的生理盐水代替LPS进行处理作为对照。待静脉泵入LPS后, C组绵羊立刻静脉滴注XBJ(2ml/kg), 2次/d, 连续3d。B组以生理盐水(2ml/kg)进行同样处理。各组分别于0, 3, 12, 24, 48和72h检测血清生化和血常规指标的变化。**结果** 不同时间, B组血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和肌酐(Cr)水平较A组和C组明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与A组比较, 3h时B组和C组的白细胞(WBC)计数骤然下降, 3h后又急剧上升, 但C组的升降趋势明显比B组平缓。**结论** 血必净注射液能有效减轻H-MODS绵羊心、肺、肝、肾等器官的损伤。

【关键词】 高原多器官功能障碍综合征; 血必净; 内毒素

【中图分类号】 R459.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00155

Therapeutic efficiency of Xuebijing on sheep multiple organ dysfunction syndrome at high altitude

NIU Ting-Xian¹, LUO Xiao-Hong^{2*}, WAN Dong-Jun³, WANG Chun-Yu², FENG Xiao-Ming¹, LU Lu¹, WANG Hong-Yi¹

(¹Department of Animal Experiment, ²Department of Endocrinology, ³Cadre's Ward, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, China)

【Abstract】 Objective To determine therapeutic effect of Xuebijing (XBJ) injection, a compound injection of traditional Chinese herbs, on multiple organ dysfunction syndrome at high altitude (H-MODS). **Methods** A total of 18 sheep were randomly divided into control, model and XBJ treatment groups, with 6 sheep in each group. After the sheep quickly reached a highland of 3500m, H-MODS model was inflicted by venous injection of 6μg/kg lipopolysaccharide (LPS), and LPS was substituted with normal saline in the same dose for control group. After that, the sheep in model and XBJ groups were given an intravenous injection of 2ml/kg normal saline and 2ml/kg XBJ injection respectively, twice per day for 3 consecutive days. Biochemical parameters and blood routine indices were detected in the blood samples collected at 0, 3, 12, 24, 48 and 72h after model establishment. **Results** The contents of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), aspartic transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and creatinine (Cr) were significantly higher in the model group than in the control and treatment groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) at the different time points. Compared with the control, the number of white blood cells (WBC) was obviously decreased rapidly in the model and treatment groups at 3h, and then began to elevate suddenly in another 3h later. But the increasing tendency was more smoothly in the treatment group than in the model group. **Conclusion** XBJ injection exerts protective effect on the heart, lung, liver, and kidney in sheep against H-MODS injury.

【Key words】 multiple organ dysfunction syndrome at high altitude; Xuebijing injection; lipopolysaccharide

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (1010RJZA052)

Corresponding author: LUO Xiao-Hong, E-mail: lznfmluo@163.com

我国高原地区急性重型高原病并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,

MODS)的发病率较高^[1-3]。高原地区MODS(H-MODS)虽然在本质上与平原地区MODS没有

收稿日期: 2013-03-01; 修回日期: 2013-04-28

基金项目: 甘肃省自然科学基金(1010RJZA052)

通信作者: 罗晓红, Tel: 0931-8994183, E-mail: lznfmluo@163.com

差别,但从平原进驻高原后随着海拔的升高,以缺氧为主的环境因素逐渐成为主要打击因素,从而不同程度地改变了MODS的发病过程、临床特征和预后,使其治疗方案也随之发生了显著变化^[4]。而H-MODS在治疗中的不确定因素比平原和亚高原地区更多、变数更大。笔者既往对亚高原地区(兰州市)MODS的防治进行了初步研究,为了探讨H-MODS的防治措施,本研究在建立高原地区绵羊MODS模型的基础上,研究血必净(XBJ)注射液对H-MODS的干预效果^[5-7]。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂

18只1年龄杜泊绵羊[兰州军区兰州总医院动物实验科提供,设施使用许可证号:SYXK(军)2009-022],雌雄各半,体质量(20 ± 2) kg,随机分为对照组(A组)、模型组(B组)和XBJ组(C组),每组6只,全价饲料饲养。速眠新Ⅱ号[军事医学科学院军事兽医研究所,长春,吉兽药试字(2004)005013],内毒素(LPS,血清型为:O127:B8,批号64H4010,美国Sigma公司);生化分析仪(BECKMAN公司,COULTER LX20)。

1.2 模型建立及分组

参照文献[6-8]方法建模,18只绵羊急进至甘肃省甘南桑科草原(海拔3500m)后,均用速眠新Ⅱ号(1.5ml/kg)肌内注射麻醉,B组和C组绵羊经前肢桡静脉泵入LPS(6 μ g/kg,30min内泵完),A组以等量的生理盐水静脉泵入作为对照。待LPS静脉泵入完毕后,C组绵羊以2ml/kg血必净(XBJ)静脉滴注,2次/d,连续3d。B组以生理盐水(2ml/kg)进行同样处理。

1.3 检测指标与方法

血常规及各项生化指标的检测均由兰州军区兰州总医院检验科完成。三组分别于0,3,12,24,48,72h经颈静脉采血,测定白细胞(white blood cell, WBC)计数和血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天冬氨酸转氨酶(aspartic transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)和肌酐(creatinine, Cr)水平。

1.4 MODS的诊断标准

参照胡森等^[9]提出的动物发生MODS时,各个器官功能障碍分期诊断标准和评分标准。在注射LPS后出现2个或2个以上器官或系统功能障碍即判定为MODS。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用SPSS10.0统计分析软件对数据进行处理,组内两两比较采用 t 检验,三组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

B组绵羊静脉泵入LPS 2h后,出现呼吸频率加快、心率增快、腹胀、尿频、发热;苏醒后食欲显著减退、腹胀、精神萎靡、呼吸急促、四肢无力。与B组比较,C组的症状体征明显较轻。3h后,B组2只和C组1只绵羊因呼吸窘迫、心律失常、血压下降,继之心力衰竭死亡;24h后,B组4只与C组2只绵羊相继死亡,A组无1例死亡。

2.2 血清生化指标改变

各组生化指标的改变见表1。(1)CK和CK-MB:C组,3~24h时二者的水平较A组及其0h时明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但48~72h时,二者水平与0h比较,明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);两组的变化趋势基本相同且无显著差异。(2)AST:B组和C组的水平在12~72h较A组及其0h时显著升高($P < 0.01$);与B组比较,C组AST水平明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(3)ALT:B组和C组的水平在12~72h明显高于A组及其0h时($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且与B组比较,C组ALT水平明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(4)TBIL:B组和C组水平的变化趋势与ALT基本一致,二者只在48~72h具有明显差异($P < 0.05$)。(5)Cr:与A组比较,B组和C组在12~24h的水平明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且两组间在24h时具有明显差异($P < 0.05$)。

2.3 WBC计数改变

与A组比较,B组和C组静脉泵入LPS后0~3h的WBC计数骤然下降($P < 0.01$),且B组显著低于C组($P < 0.05$);3h后WBC计数开始上升,在48~72h,B组WBC计数显著高于A组($P < 0.01$),且在48h时,B组显著高于C组($P < 0.05$),而C组与A组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

MODS一直是危重症医学研究的热点。高原与平原MODS虽未发现本质上的区别,但进驻高原人群伴随海拔上升以缺氧为主的环境暴露因素逐渐参与了平原普遍认知的原发性打击因素,不同程度地改变了MODS的发病过程、临床症征、诊断标

表1 各组不同时点生化指标比较
Table 1 Comparison of biochemical indices at different time points in each group ($\bar{x} \pm s$)

Index	Group	0h	3h	12h	24h	48h	72h
CK (U/L)	A	1309.2 ± 33.4	1631.7 ± 21.7	1276.8 ± 25.3	796.7 ± 22.1 [△]	422.4 ± 34.9 ^{△△}	398.8 ± 38.1 ^{△△}
	B	1401.7 ± 22.5	2557.2 ± 67.2 ^{*△△}	3507.3 ± 42.8 ^{**△△}	2403.5 ± 42.1 ^{*△△}	518.3 ± 37.6 ^{△△}	482.1 ± 27.7 ^{△△}
	C	1698.4 ± 14.8	2752.9 ± 38.2 ^{*△△}	3211.6 ± 43.7 ^{*#△△}	1862.2 ± 22.4 ^{*#}	476.3 ± 32.1 ^{△△}	425.4 ± 28.4 ^{△△}
CK-MB(U/L)	A	913.8 ± 74.5	895.8 ± 98.3	924.9 ± 76.5	489.7 ± 84.1 [△]	212.3 ± 26.4 ^{△△}	208.6 ± 19.3 ^{△△}
	B	907.6 ± 83.2	1325.5 ± 64.6 ^{*△}	1034.6 ± 27.3 [*]	718.2 ± 83.4 [*]	478.5 ± 64.8 [△]	357.2 ± 31.2 ^{△△}
	C	921.4 ± 65.8	1268.3 ± 81.6 [*]	685.7 ± 18.4 [#]	583.5 ± 38.7 [#]	369.7 ± 73.4 ^{#△△}	263.5 ± 28.1 ^{△△}
AST (U/L)	A	136.3 ± 23.4	125.6 ± 11.6	176.8 ± 35.1	117.7 ± 22.3	128.4 ± 32.1	130.2 ± 33.4
	B	131.5 ± 7.5	124.2 ± 12.8	555.6 ± 21.5 [*]	679.2 ± 45.3 ^{**}	897.4 ± 31.1 ^{**}	531.8.4 ± 25.7 ^{**}
	C	92.7 ± 24.2	126.9 ± 28.1	354.6 ± 21.2 ^{***}	546.2 ± 21.1 ^{***}	452.3 ± 12.5 ^{***}	253.4 ± 18.3 ^{***}
ALT (U/L)	A	17.2 ± 11.2	18.8 ± 1.3	15.4 ± 3.5	19.4 ± 2.1	16.8 ± 2.2	18.9 ± 1.6
	B	19.8 ± 3.8	30.6 ± 5.6	44.7 ± 7.5 [*]	49.4 ± 4.7 [*]	61.3 ± 5.4 ^{**}	58.1 ± 3.5 ^{**}
	C	16.3 ± 2.4	28.7 ± 4.1	34.1 ± 4.2 ^{*#}	32.1 ± 5.3 [#]	30.2 ± 1.2 ^{*#}	28.3 ± 2.5 [#]
TBIL(μmol/L)	A	2.9 ± 1.4	3.4 ± 2.4	2.7 ± 1.6	2.5 ± 1.9	3.3 ± 2.5	3.6 ± 1.7
	B	3.1 ± 1.8	5.8 ± 2.2 [*]	9.6 ± 3.3 ^{**}	15.2 ± 3.5 ^{**}	8.1 ± 2.5 [*]	5.9 ± 2.3 [*]
	C	2.3 ± 2.1	3.5 ± 2.1	4.4 ± 1.9	8.2 ± 2.1 [#]	4.4 ± 2.2 [#]	4.3 ± 1.9
Cr (μmol/L)	A	55.2 ± 3.2	51.6 ± 2.2	56.6 ± 1.5	53.4 ± 2.8	54.1 ± 2.0	52.3 ± 3.2
	B	51.2 ± 3.8	68.1 ± 3.2	93.5 ± 3.6 ^{**}	97.1 ± 4.2 ^{**}	54.5 ± 2.9	55.6 ± 9.8
	C	50.1 ± 3.2	66.1 ± 2.5	104.5 ± 6.4 ^{**}	71.6 ± 5.5 [#]	58.1 ± 3.2	52.8 ± 3.2

CK: creatine kinase; CK-MB: creatine kinase isoenzyme; AST: aspartic transaminase; ALT: alanine aminotransferase; TBIL: total bilirubin; Cr: creatinine; group A: control group; group B: model group; group C: XBJ treatment group. Compared with group A, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with group B, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with 0h, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

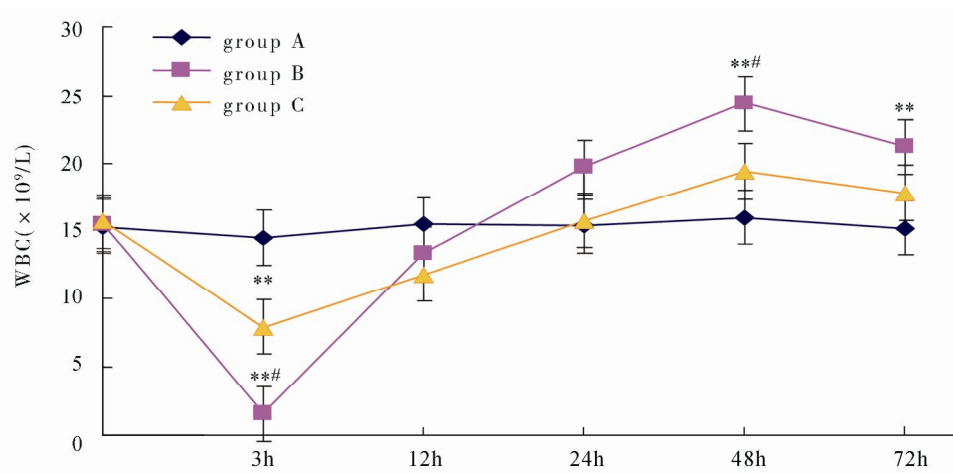


图1 各组不同时点WBC计数的变化
Figure 1 Change of WBC number at different time points in each group
WBC: white blood cell. Compared with group A, ** $P < 0.01$; compared with group C, # $P < 0.05$

准参数,使平原习用的多器官功能指标参数界值和区间范围发生了变化,形成了具有高海拔地区特性的H-MODS诊断标准^[10],其治疗方案也随之发生了明显的改变。

在MODS的病程中,首先是形成全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),继而形成脓毒症(sepsis)。促炎和抗炎介质的失衡是SIRS和(或)脓毒症形成的主要原因^[11-13]。血必净注射液是由红花、赤芍、当归、丹参等组成的中药复方制剂,它能有效地拮抗LPS,清除体内炎症介质,改善微循环,增加血流量,减少血小板

的黏附聚集,降低急性炎症时毛细血管的通透性,减少炎症渗出,改善局部的血液循环,促进炎症的吸收,从而促进病变部位的修复和痊愈^[14-18]。

本研究中B组和C组静脉泵入LPS后,与A组绵羊比较,体征表现、生化指标和WBC计数变化明显。由此判定,绵羊MODS模型建立成功。同时,C组绵羊与B组相比,临床症状轻、不同时点的血清生化指标水平明显降低。结果表明,血必净注射液在H-MODS的病程中,对心、肝、肾等器官的损伤具有一定的保护作用,对H-MODS具有较好的治疗效果,可作为一种高效的临床遴选药物。

WBC测定结果表明, B、C两组WBC计数较A组在3h时均明显下降 ($P < 0.01$), 之后又明显升高 ($P < 0.01$), 此结果与有关文献报道一致^[6,19,20]。这提示静脉泵入LPS后, 可能首先对WBC造成急剧杀伤作用, 之后形成SIRS, 又使得WBC计数急剧升高。而且, 3h时WBC计数的下降程度和48h时的上升程度, C组均较B组明显减轻 ($P < 0.05$)。由此可见, 血必净注射液对WBC的急剧变化具有一定的干预作用。

血清生化指标检测结果表明, CK和CK-MB的变化趋势与其他生化指标不尽相同。A组CK和CK-MB值分别在24h和48h后明显小于0h ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。这可能是急进高原后, 缺氧应激状态下, 二者的基础水平明显升高, 待高原缺氧习服后, 二者的水平又明显降低。另外, 以往对亚高原(兰州市)和高原地区MODS的研究表明, 急进高原后, 对照组绵羊动脉血氧分压明显降低, 而AST的水平则明显升高^[6,21], 这使得多器官功能指标的参数界值和区间范围发生了显著变化, 进而不同程度地改变MODS的发病过程。因此, 对于MODS的预防和临床治疗, 高原地区应有别于平原和亚高原地区, 其有待于进一步的探讨。

【参考文献】

- [1] 周其全, 刘福玉, 郑必海, 等. 3184例重型急性高原病患者并发多器官功能障碍综合征的结果分析[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1): 362-401.
- [2] 周其全, 刘福玉, 郑必海, 等. 白细胞与白细胞介素增高在急性高原病并发多器官功能障碍中的作用及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(10): 5882-5921.
- [3] 高 炜, 张世范, 张德海, 等. 急性高原病合并多脏器功能障碍综合征(附9例报告)[J]. 西北国防医学杂志, 2004, 25(1): 72-91.
- [4] 周其全, 张世范. 急性重型高原病并发多器官功能障碍综合征的早期诊断与临床救治[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(10): 1183-1186.
- [5] 罗晓红, 万东君, 牛廷献, 等. 乌司他丁对羊多脏器功能障碍综合征的防护作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(5): 431-434.
- [6] 牛廷献, 万东君, 陆 璐, 等. 高原地区多脏器功能障碍综合征绵羊模型的建立[J]. 实验动物与比较医学, 2012, 32(4): 285-288.
- [7] 万东君, 牛廷献, 王春雨, 等. 高海拔地区内毒素致绵羊多脏器功能障碍综合征的病理学改变[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(8): 40-42.
- [8] 郭凤梅, 邱海波, 周韶霞, 等. 急性呼吸窘迫综合征绵羊模型的建立[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(2): 95-98.
- [9] 胡 森, 盛志勇, 周宝桐, 等. 双相迟发多器官功能不全综合征(MODS)动物模型的研究[J]. 中华创伤杂志, 1996, 12(2): 102-106.
- [10] 张世范, 刘 毅, 高 炜, 等. 高海拔地区多脏器功能障碍评分系统诊断的标准[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(4): 366-369.
- [11] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Host inflammatory and anti-inflammatory response during sepsis[J]. Pathol Biol (Paris), 2012, 60(5): 306-313.
- [12] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues[J]. Am Surg, 2012, 78(1): 1-8.
- [13] Sugita H, Kinoshita Y, Baba H. The duration of SIRS before organ failure is a significant prognostic factor of sepsis[J]. Int J Emerg Med, 2012, 5(1): 44.
- [14] 王 强, 姚咏明, 王文江, 等. 血必净注射液对烫伤大鼠肺组织高迁移率族蛋白B1表达的影响及意义[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(4): 374-376.
- [15] 刘达兴, 卢 斌, 梁贵友, 等. 静脉滴注血必净对体外循环肺损伤的保护作用研究[J]. 中国药房, 2008, 19(24): 1860-1862.
- [16] 张云杰. 血必净注射液对小肠缺血再灌注大鼠血清细胞因子的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(6): 502-505.
- [17] 袁雪松, 卞晓星, 戚传平. 血必净对大鼠外伤性脑损伤后血清S-100 β 和IL-6水平的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2009, 19(1): 35-38.
- [18] 孙军平, 汪建新, 郭丽娜, 等. 内毒素致兔急性肺损伤及血必净保护作用[J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(1): 102-104.
- [19] 任添华, 姜 悦, 任爱民, 等. 单相速发型多脏器功能障碍综合征动物模型的研究[J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(4): 479-481.
- [20] 平 易, 刘骏峰, 谢琼红, 等. 内毒素介导的多脏器功能障碍综合征动物模型的研究[J]. 中国临床医学, 2009, 16(2): 287-290.
- [21] 王春雨, 凡春玲, 罗晓红, 等. 内毒素致多脏器功能障碍综合征绵羊模型的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(8): 49-52.

(编辑: 张青山)